

· 综述 ·

中药复方抗动脉粥样硬化作用机制的研究进展

谢 彬, 袁 星, 徐希科, 柳润辉 (海军军医大学药学院天然药物化学教研室, 上海 200433)

[摘要] 心血管疾病在全球的发病率和致死率仍居高不下, 动脉粥样硬化(AS)是心血管疾病的重要病理基础, 其致病机制至今尚未完全明确。目前主要认为, AS 与血管内皮细胞损伤、脂质代谢紊乱、炎症反应、自噬和凋亡失衡等因素有关。传统中草药特别是中药复方在防治 AS 中取得良好疗效, 对中药复方抗 AS 的药效及作用机制研究也越来越多。通过检索近 5 年的中药复方研究文献, 综述中药复方抗 AS 作用机制, 为抗 AS 中药复方的深入研究提供参考。

[关键词] 中药复方; 动脉粥样硬化; 作用机制; 综述

[中图分类号] R932 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2021)04-0295-04

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202103001

Review of anti-atherosclerosis mechanism of a TCM formula

XIE Bin, YUAN Xing, XU Xike, LIU Runhui (Department of Natural Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] The global morbidity and mortality of cardiovascular diseases remain high. Atherosclerosis is an important pathological basis of cardiovascular diseases, and its pathogenic mechanism has not been fully clarified. It was reported that pathogenic mechanism of atherosclerosis is related to vascular endothelial cell injury, lipid metabolism disorder, inflammatory reaction, imbalance between autophagy and apoptosis, et al. Traditional Chinese medicine(TCM) formula has shown good effects in the prevention and treatment of atherosclerosis. There are a lot of studies that showed the anti-atherosclerosis effect and the mechanism of TCM formula. In this paper, we reviewed the mechanism of anti-atherosclerosis action of TCM formula by summarizing the research literatures in the past five years, and provide reference for the further systematic study of anti-atherosclerosis effect of TCM formula.

[Key words] TCM formula; atherosclerosis; mechanism; review

尽管现代医疗卫生条件有了很大改善, 但心血管疾病仍然是世界上主要的健康问题。据 2018 年世界卫生组织数据统计, 每年因心血管疾病导致死亡人数占总死亡人数超过 30%。动脉粥样硬化(AS)是动脉壁的一种慢性疾病, 是引起心血管疾病的重要因素, 病理特征为动脉内膜炎症、坏死、纤维化和钙化, 动脉特定部位斑块形成^[1-2]。AS 致病因素较为复杂, 目前认为主要与血管内皮细胞损伤、炎症反应、脂质代谢紊乱、自噬与凋亡失衡等有关。近些年研究发现, 肠道菌群紊乱, 特别是肠道菌群代谢产物和 AS 发生发展有着密切联系^[3]。现代医学在 AS 防治中常用的保守治疗药物主要为他汀类药物, 临床上取得一定的疗效, 但是疗效不足以

及药物的副作用等局限性也慢慢呈现出来^[4]。传统中草药作为中华文化的瑰宝, 在中国的应用超过 5 000 年, 疗效显著, 传承至今仍展现出强大生命力。中药尤其是中药复方由于具有多成分、多靶点、多途径的整体协同作用特点, 在心血管疾病等复杂疾病的治疗方面显示出独特的优势。越来越多的学者研究中药复方治疗 AS 的药效物质基础及其作用机制, 为中医药走向现代化、国际化奠定基础。本文综述近 5 年中药复方抗 AS 的作用机制, 为抗 AS 中药复方的深入系统研究提供参考。

1 调节脂质代谢

1.1 降血脂

高脂血症是动脉粥样硬化的独立危险因素, 尤其是血液中低密度脂蛋白含量, 如果长时间超过人体生理需要浓度, 就会引起动脉粥样硬化的发生和发展^[5]。刘传亮等^[6]探讨复方丹参川芎中药配方颗粒在常规治疗基础上对老年颈动脉粥样硬化的影

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82073981)

[作者简介] 谢 彬, 硕士研究生, Email: 991210766@qq.com

[通信作者] 柳润辉, 博士, 教授, 研究方向: 天然产物活性成分研究、中药复方药效物质基础及作用机制研究, Email: lyliurh@126.com

响及机制,发现和常规治疗组比较,加用复方丹参川芎中药配方颗粒能够显著降低患者血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL),有效改善血脂水平,缩小动脉粥样硬化斑块。梅琼等^[7]研究发现,当归川芎组合能显著降低大鼠血清 LDL、TC、TG 水平,升高血清高密度脂蛋白(HDL)水平,显著降低冠状动脉粥样斑块面积指数(PAI),具有减轻冠状动脉粥样斑块的作用。张燕等^[8]探讨不同剂量益气滋阴、活血通络复方对动脉粥样硬化患者 LDL 和 HDL 水平的影响,结果表明该方防治动脉粥样硬化的作用,与其能够降低 LDL、升高 HDL 有关。王磊等^[9]观察复方三七护脉汤,联合西医常规治疗心血瘀阻型冠心病稳定型心绞痛患者的临床疗效,发现复方三七护脉汤联合西医常规治疗 6 周后,血清 TC、TG、LDL 水平均明显下降,血清 HDL 水平明显升高,可明显改善患者的血脂水平,疗效优于西医常规治疗。

1.2 促进胆固醇逆转运,抑制泡沫细胞形成

泡沫细胞是 AS 病变的关键成分,它由血管内皮下的巨噬细胞摄取大量脂质胆固醇转变而成^[10]。泡沫细胞形成在 AS 发生发展中起着至关重要的作用,它主要与脂质内流与外排失衡有关。胆固醇逆向转运(RCT)是 HDL 将多余胆固醇转运至肝脏再循环或以胆酸形式排出体外的过程^[11]。王晓宁^[12]研究发现,化浊通脉方能够通过提高兔胆固醇跨膜逆转运关键蛋白小凹蛋白-1(cav-1)及基因水平、亲环素 A 的基因水平,上调三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporters A1, ABCA1)蛋白表达,促进细胞内胆固醇流出,从而达到抗 AS 效果。祝骥等^[13]探讨复方丹参片对颈 AS 兔 PPAR- γ /LXR- α /ABCA1 信号通路的影响,发现复方丹参片能够降低血脂,增加兔颈动脉中 PPAR- γ 、LXR- α 及 ABCA1 mRNA 及蛋白质的表达,表明其可能通过激活 PPAR- γ /LXR- α /ABCA1 信号通路促进 RCT 而发挥抗 AS 作用。秦合伟等^[14]探讨血管软化丸抗 AS 的作用机制,发现用药后小鼠主动脉的 miR-33a 表达量降低,ABCA1 基因和蛋白相对表达量均升高,体外实验发现血管软化丸含药血清呈浓度和时间依赖性下调 miRNA33a 表达,明显上调 ABCA1 mRNA 和蛋白的表达,但能被转染 miRNA33 mimic 抑制。表明血管软化丸通过调控 miR-33a,进而影响下游信号 ABCA1 的表达,促进巨噬细胞内胆固醇流出,这可能是其抗 AS 作用机制之一。许丽婷等^[15]研究发现黄连解毒汤含药血清各剂量组能够明显降低泡沫细胞内 TC 含量,明显升高 ABCA1 mRNA 表达,表明黄连解毒汤可能是通过

上调泡沫细胞 ABCA1 的转录与表达,促进胆固醇外排来实现防治 AS 效果的。Deng 等^[16]研究发现中药复方丹参片提取物能够通过激活 PPAR α /ABCA1 信号通路,促进 RCT,改善巨噬细胞内脂质沉积,从而防治 AS。

2 减轻血管内皮细胞损伤

血管内皮细胞损伤被认为是动脉粥样硬化的起始环节,贯穿动脉粥样硬化发生发展的全过程。其发生机制可能与一氧化氮(NO)与活性氧化物(ROS)失衡,即氧化应激有关^[17]。过量 ROS 产生是导致氧化应激重要因素,血管内皮细胞中 ROS 的产生可诱导 LDL 的氧化和 ROS 敏感炎症基因的表达^[18]。近年来大量资料提示氧化应激及其产物,尤其是氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)是血管内皮损伤的主要因素,在动脉粥样硬化的发生、发展中发挥重要作用^[19]。李红蓉等^[20]研究通心络对 Ox-LDL 诱导损伤的血管内皮细胞的保护作用,对人脐静脉内皮细胞加 Ox-LDL(终浓度为 30 mg/L)造成血管内皮细胞氧化应激损伤模型,发现通心络组细胞线粒体膜电位、细胞培养液中 NO 含量、超过氧化物歧化酶(SOD)活力明显升高,表明通心络有较强的抗氧化能力,可减轻 Ox-LDL 对血管内皮细胞的损伤。汪玉成等^[21]探讨泽泻汤在 Ox-LDL 诱导的血管平滑肌细胞(VSMC)增殖中的作用和机制,发现泽泻汤含药血清可显著抑制 Ox-LDL 诱导的 VSMC 增殖,机制可能与上调 p27 蛋白和抑制周期蛋白 D1、周期蛋白 E、PCNA 表达有关。王红梅等^[22]研究龙血通络胶囊对 Ox-LDL 致人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用,发现龙血通络胶囊可促进 Ox-LDL 损伤的血管内皮细胞增殖,降低胞内丙二醛(MDA)含量,减少细胞乳酸脱氢酶(LDH)释放量,提高 SOD 活力及 NO 含量,提示龙血通络胶囊可通过抑制 Ox-LDL 对人脐静脉内皮细胞损伤来防治动脉粥样硬化。

3 改善炎症反应

炎症反应在动脉粥样硬化发展过程中扮演着重要角色。在动脉粥样硬化早期阶段,主要特征是血管内皮损伤,脂质代谢紊乱以及血流动力学改变,在动脉粥样硬化进展期,主要特征是内皮下炎症反应^[23]。因此,改善炎症反应对防治动脉粥样硬化至关重要。

3.1 调节动脉粥样硬化相关炎症通路,降低血清和斑块组织炎症因子水平

与动脉粥样硬化有关的炎症反应相关通路主

要有核因子 κ B(NF- κ B)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路与 AP-1, 以及 Janus 激酶/信号传导及转录激活因子(JAK/STAT)信号通路等^[24]。Cheng 等^[25]研究发现, 银丹心脑通可抑制 NF- κ B 转录活性, 降低下游通路中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 1 β (IL-1 β)等相关炎症因子表达, 延缓动脉粥样硬化进展, 表明其抗动脉粥样硬化机制可能是通过 NF- κ B 信号通路调控血管的炎症反应来实现的。刘叙阳等^[26]以脂多糖诱导的血管内皮细胞为研究对象, 探讨补阳还五汤(益气活血)、血府逐瘀汤(活血)、四君子汤(益气)含药血清对细胞 Toll 样受体 4(TLR4)及下游信号转导通路主要元件的影响, 发现补阳还五汤和血府逐瘀汤可抑制 TLR4, 下游髓样分化因子 88(My D88), 肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TRAF-6)及 NF- κ B 的基因表达, 改善炎症反应, 从而防治动脉粥样硬化。罗永苗^[27]以动脉粥样硬化患者为研究对象, 探讨参七脉心通胶囊基于 NF- κ B 信号通路抗动脉粥样硬化的作用机制, 发现参七脉心通胶囊能够下调 NF- κ B 表达, 降低 IL-6、TNF- α 炎症因子水平, 抑制 NF- κ B 信号转导通路, 改善炎症反应, 从而达到防治动脉粥样硬化的作用。张冰冰等^[28]研究益糖康对动脉粥样硬化兔血清中炎症因子以及 NF- κ B、MAPK 信号通路的影响, 发现其能有效抑制 NF- κ B、P38MAPK、JNK 蛋白磷酸化水平, 降低下游炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达, 表明其可能是通过 NF- κ B 和 MAPK 通路防治动脉粥样硬化。

3.2 通过影响巨噬细胞极化来改善炎症反应

巨噬细胞极化在炎症反应中扮演重要作用。巨噬细胞表型主要分为 M1 型和 M2 型, M1 型巨噬细胞通过分泌促炎因子(IL-6、IL-12、IL-1 β 、TNF- α 等)来促进炎症反应, M2 型巨噬细胞主要通过分泌抑炎因子(IL-10、TGF- β 等)来抑制炎症反应^[29-30]。秦合伟等^[31]探讨血管软化丸抗动脉粥样硬化的分子机制时发现, 血管软化丸含药血清可以诱导巨噬细胞高表达 M2 型巨噬细胞的标志 CD206, 使巨噬细胞由 M1 型向 M2 型极化, 抑制炎症反应。Li 等^[32]研究发现, 通心络能够抑制源于 THP-1 的 Notch-1 信号通路, 阻止巨噬细胞向 M1 型转化, 从而改善炎症反应来发挥抗 AS 疗效。

4 调节肠道微生物及其代谢物

人体内肠道微生物组成复杂, 肠道内菌群数量超过上千种, 但是在全部细菌中, 有 30~40 种的优势细菌却占比 99%^[33]。肠道微生物对人体消化功

能和健康关系密切, 肠道微生物组成改变可能会促进动脉粥样硬化进程, Menni 等^[34]指出肠道菌群的多样性和动脉粥样硬化进展呈负相关, 也有研究^[35]表明艾克曼菌能够通过恢复肠道屏障, 改善代谢内毒素血症引起的炎症, 减轻 AS 病变。除此之外, 肠道微生物的代谢产物被认为是加速动脉粥样硬化发展的关键因素, 尤其是三甲胺氧化物(TMAO)^[36]。除 TMAO 外, 肠道菌群代谢物短链脂肪酸丁酸能够抑制肠道胆固醇吸收, 延缓动脉粥样硬化进展^[37]。丙酸能够降低炎症水平, 抑制动脉粥样斑块形成, 从而减少心血管疾病发生^[38]。

在中药复方通过肠道菌群防治动脉粥样硬化方面, Zhang 等^[39]研究发现, 定心方 4 号能显著降低小鼠血脂, 减少动脉斑块面积, 小鼠肠道 *muribaculaceae* 和 *ruminococcaceae* 菌丰度增加, *erysipelotrichaceae* 菌丰度降低, 这些菌群的改变对脂代谢是有益的, 表明定心方 4 号抗动脉粥样硬化机制可能与其改变肠道菌群组成有关。Zhu 等^[40]研究发现, 中药复方泽泻汤明显改变小鼠肠道菌群组成, 降低血清 TMAO 和肝脏黄素单加氧酶 3(FMO3)水平, 减少动脉粥样硬化斑块面积, 表明其抗动脉粥样硬化作用可能是通过调节肠道菌群, 进而调节 TMA-FMO3-TMAO 轴来实现的。Ji 等^[41]探讨中药复方通脉逐瘀汤通过调节肠道菌群抗动脉粥样硬化的作用机制, 发现通脉逐瘀汤能显著改变雌性 C57BL/6J 小鼠肠道菌群组成, 某些细菌的丰度比如肠杆菌、链球菌、梭菌等在给予通脉逐瘀汤处理后恢复正常水平。此外, 通脉逐瘀汤能够降低小鼠血清 TMAO 水平, 在抗生素处理来抑制肠道菌群的基础上再使用通脉逐瘀汤, TMAO 水平未见明显改变, 结果表明通脉逐瘀汤能够通过改变肠道菌群组成, 调节相关肠道代谢通路效应, 来发挥抗动脉粥样硬化作用。

靶向干预某些特定肠道菌群可能是防治 AS 或者其他心血管疾病的新途径^[42], 已有研究确定在 LDLr^{-/-}小鼠中定向重塑肠道微生物组以预防 AS 的发生和进展的可行性^[43]。中医理论指出“心与小肠相表里”, 这表里关系可能部分是通过调节肠道菌群途径来实现的。通过调节肠道菌群组成, 进而改变肠道功能, 影响与 AS 关系密切的肠道菌群代谢物, 可能是中药复方通过肠-心轴防治 AS 的主要机制。目前, 单味中药及其提取物通过调节肠道菌群抗 AS 的研究较多, 中药复方通过调节肠道菌群抗 AS 的研究较少, AS 和某类特定菌群之间的关系尚不十分确切, 有待深入研究, 中药复方调

节肠道菌群的具体有效成分也有待进一步挖掘。

5 结语

越来越多的学者研究传统中药治疗疾病药效物质基础及其作用机制,但是大部分研究基于单味中药,或者中药单体,涉及中药复方抗动脉粥样硬化作用机制的研究不多,通过调节肠道菌群作用机制研究中中药复方抗动脉粥样硬化更少。中药复方具有多成分、多通路、多靶点的优势,但是目前研究基于药效方面多,具体作用机制网络通路研究较少,给中药复方现代研究带来机遇和挑战。中医理论指出,心与小肠相表里,这表里关系可能部分是通过调节肠道菌群这途径来实现的,这就为中药复方通过调节肠道菌群抗动脉粥样硬化提供了中医理论基础,目前 16s RNA 测序和宏基因组等技术的推广应用,更为肠道菌群的深入研究提供技术支撑,中药网络药理学的发展也为中药复方多种作用机制研究提供了可能。

【参考文献】

- [1] LIBBY P, RIDKER P M, HANSSON G K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 317-325.
- [2] BENTZON J F, OTSUKA F, VIRMANNI R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture[J]. *Circ Res*, 2014, 114(12): 1852-1866.
- [3] KOETH R A, WANG Z, LEVISON B S, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(5): 576-585.
- [4] 杜文婷,王臻楠,顾耘. 动脉粥样硬化的中西医认识概况[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(22): 2634-2637.
- [5] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 56.
- [6] 刘传亮,陈国华,李蕾. 复方丹参川芎中药配方颗粒干预老年颈动脉粥样硬化的研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(82): 15-16, 19.
- [7] 梅琼,李全胜,张静,等. 当归川芎组合对血脂及冠状动脉组织结构影响的实验研究[J]. *湖北中医药大学学报*, 2015, 17(5): 47-49.
- [8] 张燕,李芳,徐丽. 益气滋阴、活血通络复方对动脉粥样硬化患者LDL-C和HDL-C水平的影响[J]. *饮食保健*, 2016, 3(10): 72-73.
- [9] 王磊,姚淮芳. 复方三七护脉汤联合西医常规治疗心绞痛型冠心病稳定型心绞痛20例临床观察[J]. *甘肃中医药大学学报*, 2019, 36(3): 48-51.
- [10] MAGUIRE E M, PEARCE S W A, XIAO Q. Foam cell formation: a new target for fighting atherosclerosis and cardiovascular disease[J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 112: 54-71.
- [11] 李杉杉,申定珠,陈川,等. 以ABCA1为靶点的补肾中药复防治动脉粥样硬化的思路探讨[J]. *中国中医急症*, 2017, 26(5): 834-837.
- [12] 王晓宁. 化浊通脉方对动脉粥样硬化兔胆固醇逆向转运的影响[D]. 北京:北京中医药大学, 2015.
- [13] 祝骥,许颖龄,卢德超,等. 复方丹参片对颈动脉粥样硬化兔PPAR- γ /LXR- α /ABCA1信号通路的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33(12): 1503-1507.
- [14] 秦合伟,李彦杰,任锐,等. 基于miR-33a调控ABCA1表达探讨血管软化丸抗动脉粥样硬化的作用机制[J]. *中医药信息*, 2018, 35(6): 1-7.
- [15] 许丽婷,徐彬人,盛蒙,等. 黄连解毒汤含药血清对泡沫细胞ABCA1表达与胆固醇含量的影响[J]. *中国民族民间医药*, 2020, 29(6): 10-13.
- [16] HAO D, DANBIN W, MAOJUAN G, et al. Ethanol extracts of Danlou tablet attenuate atherosclerosis via inhibiting inflammation and promoting lipid effluent[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 146: 104306.
- [17] HIGASHI Y, NOMA K, YOSHIKUMI M, et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases[J]. *Circ J*, 2009, 73(3): 411-418.
- [18] KONDO T, HIROSE M, KAGEYAMA K. Roles of oxidative stress and redox regulation in atherosclerosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2009, 16(5): 532-538.
- [19] GLIOZZI M, SCICCHITANO M, BOSCO F, et al. Modulation of nitric oxide synthases by oxidized ldl: role in vascular inflammation and atherosclerosis development[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(13): 3294.
- [20] 李红蓉,常成成,郭勇英,等. 通心络对氧化低密度脂蛋白损伤血管内皮细胞的保护作用[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(11): 1128-1132.
- [21] 汪玉成,魏伟,苏清平,等. 泽泻汤对氧化型低密度脂蛋白诱导血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(8): 763-768.
- [22] 王红梅,周建明,吕耀中,等. 龙血通络胶囊对氧化低密度脂蛋白损伤人脐静脉内皮细胞的保护作用[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(6): 1241-1246.
- [23] ZHU Y H, XIAN X M, WANG Z Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation[J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): 80.
- [24] 肖安华,李虹维,颜春鲁,等. 中药复方与有效成分调控NF- κ B/MAPKs/JNK信号通路介导炎症反应抗AS的研究进展[J]. *中医药学报*, 2019, 47(6): 109-114.
- [25] CHENG L, PAN G F, ZHANG X D, et al. Yindanxinnaotong, a Chinese compound medicine, synergistically attenuates atherosclerosis progress[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12333.
- [26] 刘叙阳,姜华. 3种不同治法的中药复方对Toll样受体4及下游信号转导通路主要元件的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(1): 121-124.
- [27] 罗永苗. 基于NF- κ B信号通路探讨参七脉心通胶囊抗动脉粥样硬化的作用机制[D]. 广州:广州中医药大学, 2018.
- [28] 张冰冰,石岩,朱爱松. 中药复方益糖康对动脉粥样硬化兔核因子KB和丝裂原活化蛋白激酶信号通路的影响[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(1): 56-58.

- bandage modulates cell and cytokine response and accelerates cutaneous wound healing in a mouse model[J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 136: 618-629.
- [29] 霍美蓉. 一种液体形态的创口敷料及其制备方法: CN107412847A[P]. 2017-12-01.
- [30] 靳育葵, 尹海磊. 聚氨酯创面敷料的研究进展[J]. *实用医药杂志*, 2010, 27(11): 1040-1041.
- [31] Choi S J, Leel J H, Leel Y H, et al. Synthesis and properties of polyurethane-urea-based liquid bandage materials[J]. *J Appl Polym Sci*, 2011, 121(6): 3516-3524.
- [32] 田齐芳. 新型医用聚氨酯合成及液体绷带研究[D]. 北京: 北京化工大学, 2014.
- [33] 张岩, 陈立. 一种液体创可贴及其制备方法: CN108992704A[P]. 2018-12-14.
- [34] 方亮. 药用高分子材料学[M]. 4版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [35] Cooper A, Oldinski R, Ma H, et al. Chitosan-based nanofibrous membranes for antibacterial filter applications[J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 92(1): 254-259.
- [36] 夏桂雪. N-丁二酰壳聚糖纤维作为伤口敷料的研究[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2014.
- [37] Xie H, Chen X, Shen X, et al. Preparation of chitosan-collagen-alginate composite dressing and its promoting effects on wound healing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 107(Pt A): 93-104.
- [38] 南雪, 姚海雷, 裴雪涛, 等. 液体创可贴及其制备方法: CN105056286A[P]. 2015-11-18.
- [39] 仲静洁, 王东凯, 张翠霞, 等. 海藻酸钠在药物制剂中的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2007, 16(8): 591-594.
- [40] 黄娟, 王建伟, 陆涛. 一种医药涂敷材料及其制备方法: CN108126236A[P]. 2018-06-08.
- [41] Tarusha L, Paoletti S, Travan A, et al. Alginate membranes loaded with hyaluronic acid and silver nanoparticles to foster tissue healing and to control bacterial contamination of non-healing wounds[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2018, 29(3): 22.
- [42] Bajpai SK, Shah FF, Bajpai M. Dynamic release of gentamicin sulfate (GS) from alginate dialdehyde (AD)-crosslinked casein (CAS) films for antimicrobial applications[J]. *Des Monomers Polym*, 2017, 20(1): 18-32.
- [43] 许荧, 蔡春梅. 一种液体创可贴及其制备工艺: CN105288721A[P]. 2016-02-03.
- [44] 张宇思, 孙达锋, 朱昌玲. 白芨口腔溃疡贴膜的研究[J]. *中国野生植物资源*, 2014, 33(4): 68-71.
- [45] 瞿燕, 傅舒, 宋怡, 等. 一种液体创口贴及其制备方法: CN105477341A[P]. 2016-04-13.
- [46] 高光辉, 张钦, 刘鑫. 一种蛋白质基液体创可贴及其制备方法: CN108744027A[P]. 2018-11-06.
- [收稿日期] 2020-08-13 [修回日期] 2020-11-03
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 298 页)

- [29] COLIN S, CHINETTI-GBAGUIDI G, STAELS B. Macrophage phenotypes in atherosclerosis[J]. *Immunol Rev*, 2014, 262(1): 153-166.
- [30] DALL'ASTA M, DERLINDATI E, ARDIGÒ D, et al. Macrophage polarization: the answer to the diet/inflammation conundrum? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012, 22(5): 387-392.
- [31] 秦合伟, 李彦杰, 任锐, 等. 基于TLR3/TLR9介导巨噬细胞自噬/极化效应探讨血管软化丸抗AS的作用机制[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(1): 156-160, 225.
- [32] LI H R, CHANG L P, LIU Y J, et al. Effect of Tongxinluo on polarization of macrophages[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2017, 33(4): 577-580.
- [33] GUARNER F, MALAGELADA J R. Gut flora in health and disease[J]. *Lancet*, 2003, 361(9356): 512-519.
- [34] MENNI C, LIN C, CECILJA M, et al. Gut microbial diversity is associated with lower arterial stiffness in women[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(25): 2390-2397.
- [35] LI J, LIN S Q, VANHOUTTE P M, et al. *Akkermansia muciniphila* protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in apoe^{-/-} mice[J]. *Circulation*, 2016, 133(24): 2434-2446.
- [36] PIECZYNSKA M D, YANG Y, PETRYKOWSKI S, et al. Gut microbiota and its metabolites in atherosclerosis development[J]. *Molecules*, 2020, 25(3): 594.
- [37] CHEN Y, XU C, HUANG R, et al. Butyrate from pectin fermentation inhibits intestinal cholesterol absorption and attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 56: 175-182.
- [38] BARTOLOMAEUS H, BALOGH A, YAKOUB M, et al. Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage[J]. *Circulation*, 2019, 139(11): 1407-1421.
- [39] ZHANG Y X, GU Y Y, CHEN Y H, et al. Dingxin Recipe IV attenuates atherosclerosis by regulating lipid metabolism through LXR- α /SREBP₁ pathway and modulating the gut microbiota in ApoE^{-/-} mice fed with HFD[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113436.
- [40] ZHU B, ZHAI Y, JI M, et al. *Alisma orientalis* beverage treats atherosclerosis by regulating gut microbiota in ApoE^{-/-} mice[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 570555.
- [41] JI W Y, JIANG T, SUN Z, et al. The enhanced pharmacological effects of modified traditional Chinese medicine in attenuation of atherosclerosis is driven by modulation of gut microbiota[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 546589.
- [42] SUBRAMANIAN S, BLANTON L V, FRESE S A, et al. Cultivating healthy growth and nutrition through the gut microbiota[J]. *Cell*, 2015, 161(1): 36-48.
- [43] CHEN P B, BLACK A S, SOBEL A L, et al. Directed remodeling of the mouse gut microbiome inhibits the development of atherosclerosis[J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(11): 1288-1297.
- [收稿日期] 2021-03-03 [修回日期] 2021-05-16
[本文编辑] 陈盛新